グループでは、SARS-CoV-2 50%中和GMTは、一般的に若い年齢層のGMTよりも低かった。

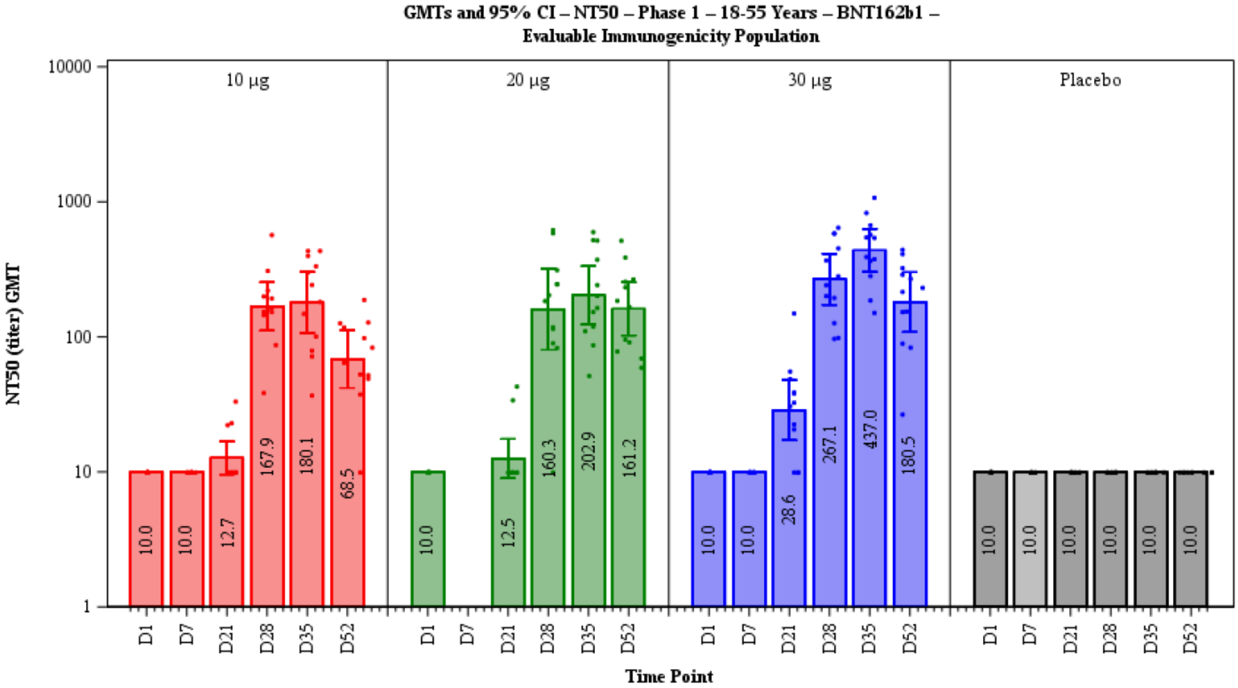


図5。 幾何平均力価および95%CI：SARS-CoV-2中和アッセイ-NT50 –フェーズ1、2用量、21日間隔– 18-55歳– BNT162b1 –評価可能な免疫原性集団

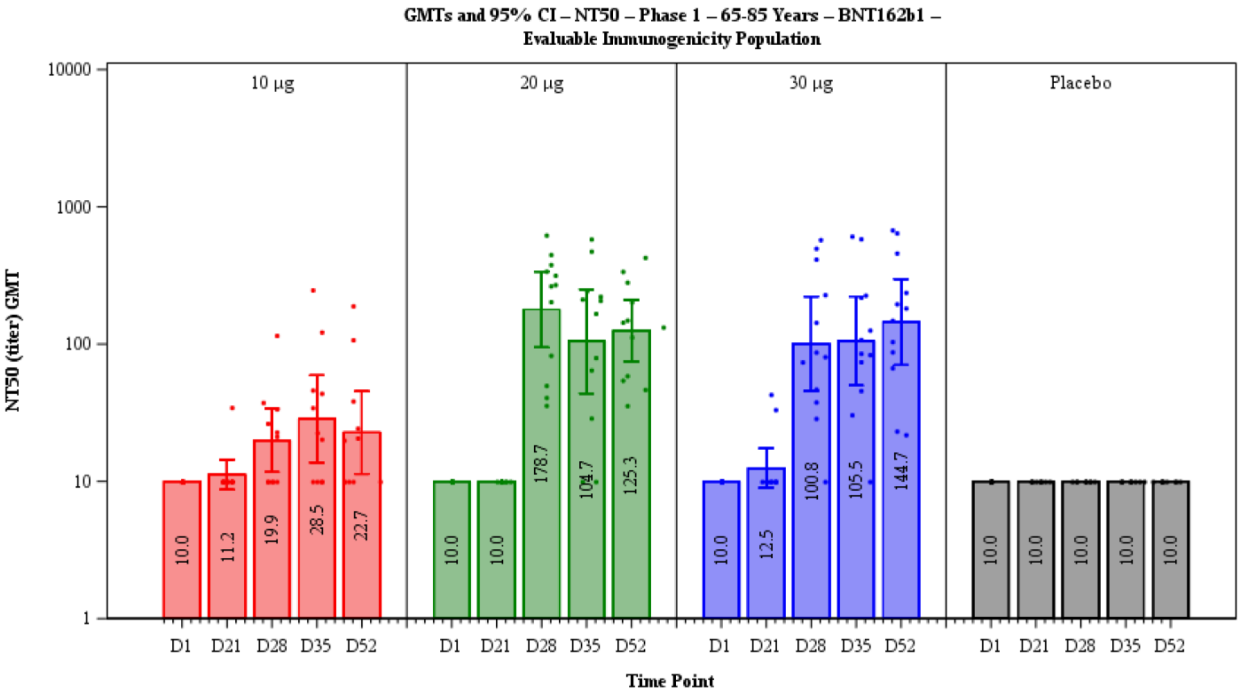
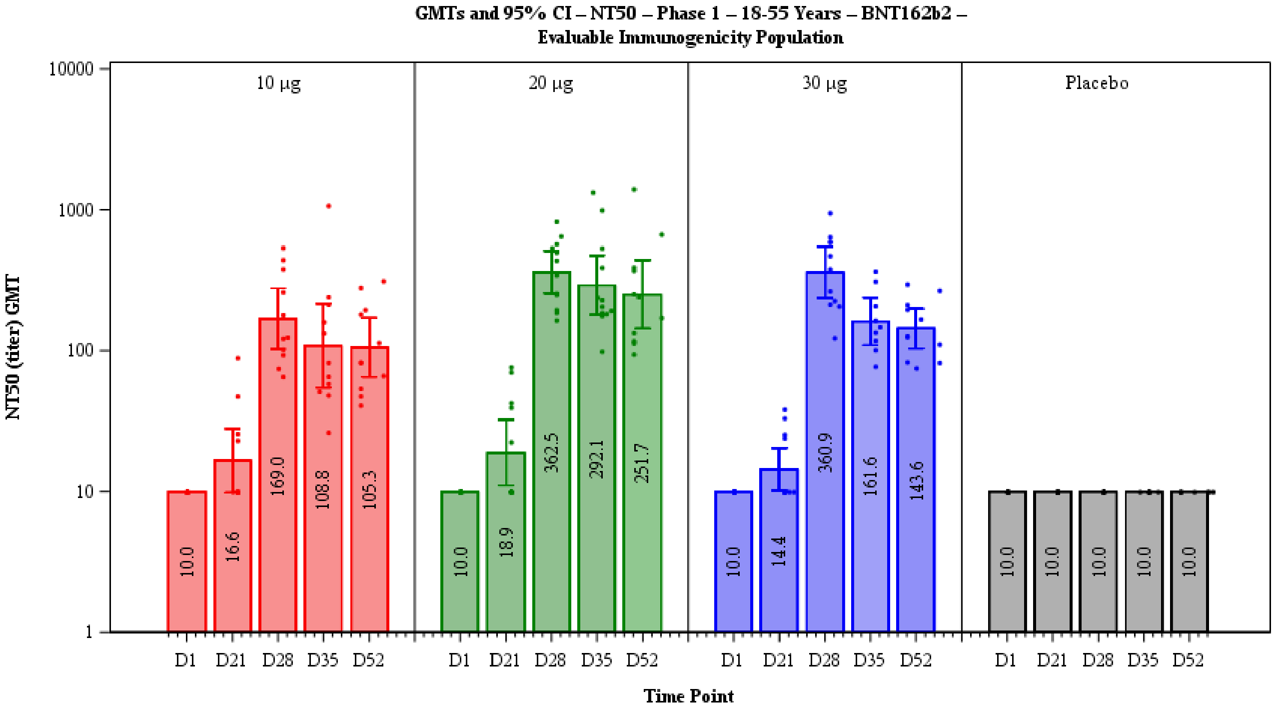


図6。 幾何平均力価および95%CI：SARS-CoV-2中和アッセイ-NT50 –フェーズ1、2用量、21日間隔– 65-85歳– BNT162b1 –評価可能な免疫原性集団

BNT162b2

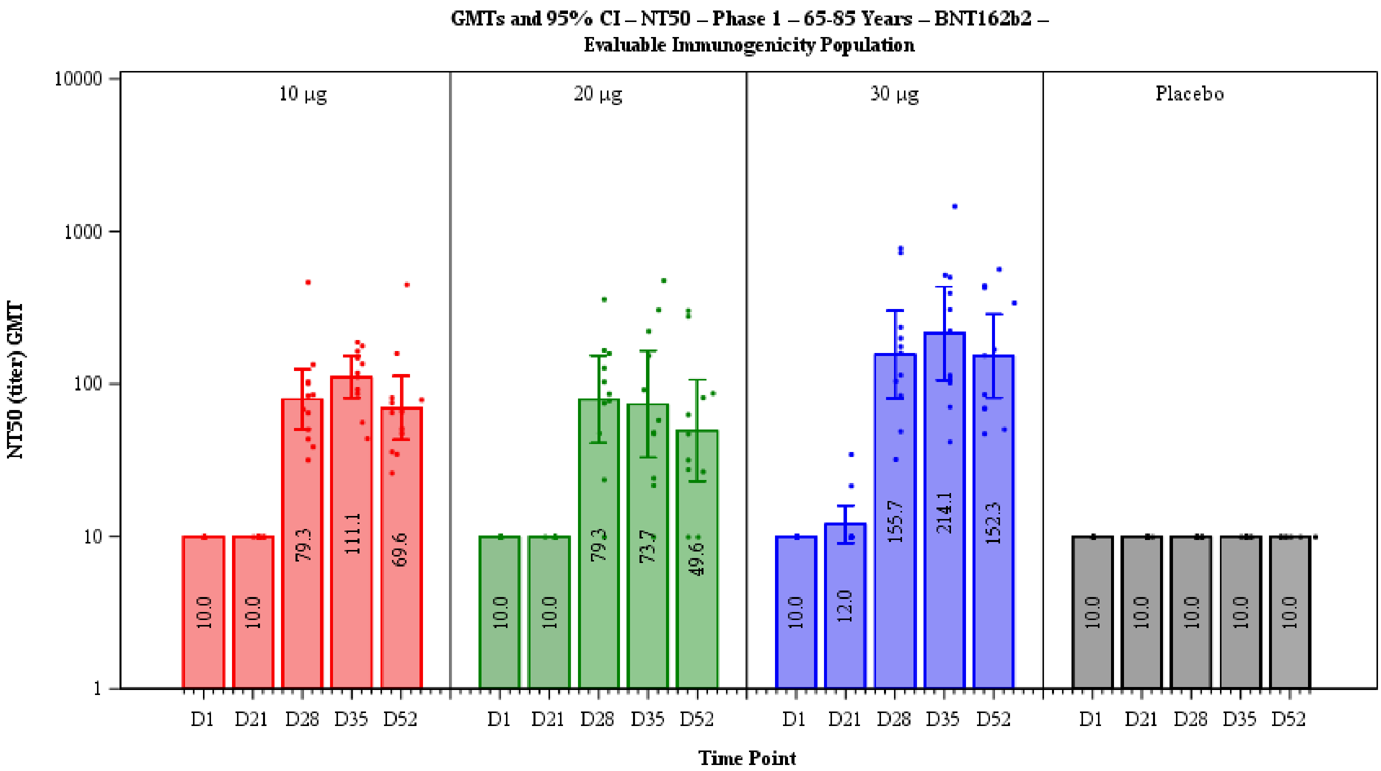
若い年齢層では、SARS-CoV-2 50％中和GMTは、BNT162b2の投与1後21日目までに増加し、投与2（28日目）の7日後に大幅に増加しました（図7）。

同様の傾向は一般的に高齢者グループで観察され、20µgおよび10µg用量群と比較して30µg用量群でより高いGMTが観察されました（図8）。高齢者グループでは、SARSCoV-2 50％中和GMTは、一般的に若い年齢層のGMTよりも低かった。



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Note: Dots present individual antibody levels.
Note: Number within each bar denotes geometric mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)
(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: ./nda3/C4591001_IA_P1_Serology/adva_f002_sars_50_18_b2_p1

図7。 幾何平均力価および95％CI：SARS-CoV-2中和アッセイ-NT50 –フェーズ1、2用量、21日間隔– 18-55歳– BNT162b2 –評価可能な免疫原性集団



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Note: Dots present individual antibody levels.
Note: Number within each bar denotes geometric mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)
(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: ./nda3/C4591001_IA_P1_Serology/adva_f002_sars_50_65_b2_p1

図8。 幾何平均力価および95%CI：SARS-CoV-2中和アッセイ-NT50 –フェーズ1、2用量、21日間隔– 65-85歳– BNT162b2 –評価可能な免疫原性集団

2.4.4。臨床薬理学に関する議論

ワクチン候補の選択と投与量は、2つの臨床第I相試験の結果に基づいていました。2人の候補者の免疫応答と安全性が両方の研究で研究されました。中和抗体応答に関する免疫応答は、2回の投与が最初の投与のみの後の応答と比較して幾何平均力価（GMT）の増加をもたらしたことを明確に示しました。したがって、保護の血清学的相関がない場合、これらのデータは、成人では2回の投与が必要であることを裏付けました。応答は、低用量と比較して高用量群で数値的に高かったが、10ugと30ugの間で実質的に異ならなかった。正式な比較は行われていませんが、2つのワクチン候補間の中和抗体反応は類似していると見なされます。ワクチンに対する反応は、BNT162-001試験のヒト回復期血清のプールと比較して高かった。両方の研究には、55歳以上の被験者と若い成人が含まれていました。高齢者の反応は若年成人に比べて低かったが、ピークの遅れを考慮すると、その差は臨床的関連性がない可能性が高い。

BNT162b1およびBNT162b2の場合、S1およびRBD結合IgGの動態は中和抗体の動態と同等であり、若い年齢層よりも高齢者の方がIgG濃度が低かった。

抗体の持続性のさらなる評価が進行中です。中和抗体価は、BNT162-01試験では投与2後162日が終了するまで、C459001試験では最大2年追跡されます。研究C4591001の最終研究報告書は、入手可能になり次第提出する必要があります（特定の義務）。

SARS-CoV-2の新たな循環株に対するワクチンによって誘発される免疫応答も調査されます。RMPに含まれる有効性研究は、変異体などの場合のワクチンの性能を理解するために重要です。

RBD配列変異体を含むスパイクタンパク質変異体の効率的な中和が、ワクチン免疫研究BNT162-01参加者からの血清で観察され、ワクチン誘発ポリクローナル抗体の中和幅が実証されました。ワクチンはまだ十分な交差中和を与えることができるかもしれないので、これはスパイクタンパク質の突然変異を伴う新たな変異体、例えば英国変異体に直面するときに考慮することが重要かもしれません。

免疫応答のさらなる特徴づけは、BNT162-001研究に含まれていました。細胞性免疫応答は、IFNγ産生CD4およびCD8T細胞に関して実証されました。さらに、明確なTh1極性化応答、すなわちIFNγ/ IL-2ICSおよび限定されたIL-4ICSが示されました。これは、VAEDの欠如という点で安心です。BNT162b2をワクチン接種した30μg用量コホートでは、CD4およびCD8サイトカイン応答は成人と高齢者で同じ強度を示しましたが、BNT162b1をワクチン接種した30μg用量コホートでは、RBD特異的IL-2産生CD4 +およびCD8 + T細胞が減少しました高齢者では。

2.4.5。臨床薬理学に関する結論

免疫応答データは、ワクチン候補であるBNT162b2の選択、および30 μgの2回投与スケジュールの選択を全体的にサポートしています。研究C4591001の最終研究報告書は、免疫応答の持続性に関するデータを含め、入手可能になり次第提出する必要があります（特定の義務）。

2.5。臨床効果

2.5.1。用量反応研究

セクション2.4.3を参照してください。

2.5.2。主な研究

研究のタイトル

研究C4951001：COVID-19に対するSARS-COV-2 RNAワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および有効性を評価するためのフェーズ1/2/3、プラセボ対照、ランダム化、オブザーバーブラインド、用量設定試験健康な個人

メソッド

研究参加者

主な選択基準：

- 18歳から55歳まで、および65歳から85歳まで（フェーズ1）、またはランダム化で12歳以上（フェーズ2/3）の男性または女性の参加者。
- 6週間の間に病気を悪化させるために治療または入院の有意な変更を必要としない病気として定義される既存の安定した病気の健康な参加者

登録前に、含めることができます。慢性的に安定したHIV、HCV、またはHBVに感染している可能性のある参加者は、プロトコルで指定された基準を満たしている場合、含めることを検討できます。

- フェーズ2/3のみ：調査員の判断で、COVID-19を取得するリスクが高い参加者（大量輸送機関の使用、関連する人口統計、および最前線のエッセンシャルワーカーを含むがこれらに限定されない）。

- 個人的な署名されたインフォームドコンセントを与えることができる/署名されたインフォームドコンセントを与えることができる親/法定後見人を持っている

除外基準：

- 研究参加のリスクを高めた、または研究者の判断で参加者を研究に不適切にした、最近または活発な自殺念慮/行動または実験室の異常を含む他の医学的または精神医学的状態。

- ワクチンに関連する重度の副作用および/または研究介入の任意の要素に対する重度のアレルギー反応の病歴。

- COVID-19を予防することを目的とした薬の受け取り。COVID-19の以前の臨床的ま
- たは微生物学的診断。
- 病歴および/または実験室/身体検査によって決定された、免疫不全が既知または疑われる免疫不全の個人。

- 研究者の意見では、筋肉内注射を禁忌とする出血素因または長期出血に関連する状態。

- 妊娠中または授乳中の女性。コロナウイルスワクチンによる以前のワクチ
- ン接種。
- 細胞毒性薬または全身性コルチコステロイドを含む免疫抑制療法による治療を受けた個人、例えば、癌または自己免疫疾患、または研究全体を通して計画された受容。急性疾患の治療のために全身性コルチコステロイドが短期（<14日）投与された場合、研究介入投与の前に少なくとも28日間コルチコステロイド療法が中止されるまで、参加者は研究に登録されるべきではありませんでした。吸入/噴霧、関節内、嚢内、または局所（皮膚または眼）コルチコステロイドが許可された。

- 研究介入投与の60日前からの血液/血漿製品または免疫グロブリンの受領、または研究全体での計画された受領。

- 試験開始前28日以内および/または試験参加中の試験介入を含む他の試験への参加

- 脂質ナノ粒子を含む研究介入を含む他の研究への以前の参加。

トリートメント

フェーズ2/3評価のために選択されたワクチン候補は、30 µgの用量のBNT162b2でした。フェーズ2/3では、参加者はワクチンまたはプラセボ、通常の生理食塩水（注射用0.9％塩化ナトリウム溶液）を受け取るために1：1にランダム化されました。注射はワクチンとプラセボの両方で筋肉内注射でした。

利用可能な安全性、有効性、および免疫原性のデータは、臨床試験バッチに採用された製造プロセスに従って製造されたワクチンに関連しています。

BNT162b2の製造規模は、将来の供給をサポートするために拡大されました。供給の増加をサポートする製造プロセス（商業プロセス）を使用して生成されたBNT162b2は、調査の1ロットあたり16〜55歳の約250人の参加者に投与されます。データは2021年2月に予定されています。臨床ロットと商業ロットの比較可能性については、品質のセクションを参照してください。

目的

主要な有効性目標の結果は、この申請書に提出された臨床研究報告書に含まれていました。二次目的の結果は2021年中に期待されています。

主な有効性の目的

- ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の7日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。
- ワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与の7日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。

主な安全目標

- ランダム化された最初の360人の参加者における予防的BNT162b2の安全性プロファイルを定義する（フェーズ2）
- フェーズ2/3でランダム化されたすべての参加者における予防的BNT162b2の安全性プロファイルを定義する
- フェーズ3の12〜15歳の参加者における予防的BNT162b2の安全性プロファイルを定義する

二次有効性目標

- ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の14日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。
- ワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与の14日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。
- ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者において、2回目の投与から7日後および14日後に発生する確認された重度のCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。
- ワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与から7日後および14日後に発生する確認された重度のCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。
- ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者の2回目の投与から7日後および14日後に発生する確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による）に対する予防的BNT162b2の有効性を説明する

- ワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与から7日後および14日後に発生する確認済みCOVID-19（CDCで定義された症状による）に対する予防的BNT162b2の有効性を説明する。

二次免疫原性の目的

- 16〜25歳の参加者と比較した12〜15歳の参加者における予防的BNT162b2に対する免疫応答の非劣性を実証するため（データはこのレポートに含まれていません）

探索的目的

- 予防接種前のSARSCoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がある場合とない場合の参加者における予防的BNT162b2に対する免疫応答と免疫応答の持続性を経時的に評価すること

- 研究中に確認されたCOVID-19の有無にかかわらず参加者のSARS-CoV-2に対する免疫応答（非S）を評価すること

- 以下の場合のBNTワクチン候補に対する血清学的反応を説明する。
  - 確認済みCOVID-19
  - 重度のCOVID-19が確認されました
  - COVID-19が確認されていないSARS-CoV-2感染
- 安定したHIV疾患が確認された個人における予防的BNT162b2の安全性、免疫原性、および有効性を説明する

- 2つの異なる製造プロセスによって生成された研究介入でワクチン接種された16〜55歳の個人における予防的BNT162b2の安全性と免疫原性を説明すること（治療の下を参照）。

結果/エンドポイント

免疫原性

この研究のフェーズ1および2で使用される免疫学的方法の説明については、薬力学のセクションを参照してください。フェーズ3でも同じ方法が使用されますが、結果はまだ利用できません。

主要な有効性エンドポイント

最初の主要エンドポイント：ワクチン接種前およびワクチン接種中の過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠のない参加者における1000人年のフォローアップあたりのCOVID-19発生率
–投与2日後7日以上で確認された症例。

2番目の主要エンドポイント：ワクチン接種前およびワクチン接種中の過去のSARS-CoV-2感染の証拠がある場合とない場合の参加者における1000人年のフォローアップあたりのCOVID-19発生率–症例は用量2の7日以上後に確認されました。

二次有効性エンドポイント

COVID-19は、用量2の少なくとも14日後に確認されました：過去のSARS-CoV-2の血清学的またはウイルス学的証拠の有無にかかわらず、参加者の1000人年のフォローアップあたりのCOVID-19発生率ワクチン接種前およびワクチン接種中の感染–投与2日後14日以上で確認された症例。

重度のCOVID-19：参加者の1000人年あたりのフォローアップの発生率（１）ワクチン接種前およびワクチン接種中の過去のSARS-CoV-2感染の証拠がある場合とない場合–（１）投与2後7日以上または（２）投与2後14日以上。

COVID-19ケースの定義

潜在的なCOVID-19症状を発症した参加者は、直ちにサイトに連絡し、確認された場合は、できるだけ早く（症状の発症から3日以内、症状の解消後遅くとも4日以内に）対面または遠隔医療訪問に参加する必要がありました。 ）。訪問時（または訪問前、セルフスワブが使用された場合）、研究者は、COVID-19診断を確認するのに十分な臨床情報と地域の標準治療テストからの結果を収集することになっていました。研究者は、SARS-CoV-2を検出するための検証済みの逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）テスト（Cepheid; FDAはEUAの下で承認）を使用して、中央研究所でテストするための鼻甲介（鼻甲介中）を入手することになりました。評価が遠隔医療によって行われた場合、参加者は鼻腔スワブを自己収集し、中央研究所で評価のために出荷することになっていた。

SARS-CoV-2関連の症例とSARS-CoV-2関連の重症症例の2つの定義が考慮されます（どちらの場合も、症例の発症日は、参加者が最初に症状を経験した日です。新しい症状の場合以前のすべての症状が解消してから4日以内に報告された場合、それらは単一の病気の一部と見なされます）：

確認されたCOVID-19（FDAガイダンス用に定義）：中央研究所または中央研究所のいずれかで、症状の期間中またはその前後4日以内に、以下の症状の少なくとも1つおよびSARS-CoV-2NAAT陽性の存在ローカルテスト施設（許容可能なテストを使用）：

- 熱;
- 新規または増加した咳;
- 新規または増加した息切れ; 寒気;
-
- 新規または増加した筋肉痛; 味覚または嗅覚の
- 新たな喪失; 喉の痛み;
-
- 下痢;
- 嘔吐。

COVID-19についてさらに学ぶにつれて更新される可能性のある、2番目の定義には、CDCによって定義された次の追加の症状が含まれます。

- 倦怠感;
- 頭痛;
- 鼻づまりまたは鼻水; 吐き気。
-

確認された重度のCOVID-19：確認されたCOVID-19および以下の少なくとも1つの存在：

- 重度の全身性疾患を示す安静時の臨床徴候（RR≥30呼吸/分、HR≥125拍/分、海面の室内空気でSpO2≤93％、またはPaO2 / FiO2 <300mm Hg）;

- 呼吸不全（高流量酸素、非侵襲的換気、機械的換気、またはECMOが必要であると定義されています）;

- ショックの証拠（SBP <90 mm Hg、DBP <60 mm Hg、または昇圧剤が必要）。重大な急性腎機能障害、肝機能障害、
- または神経機能障害;
- ICUへの入室; 死。
-

さらに、以前の感染の証拠は、中鼻甲介スワブでのNAATによるウイルス学的検査、およびSARS-CoV-2N抗原に対するIgGの血清学的検査によって決定されました。血清学的定義は、COVID-19の臨床症状のない参加者に使用されます。

- COVID-19が確認されていないSARS-CoV-2への抗体陽転が確認された：陽性のN結合抗体は、以前に陰性のN結合抗体の結果を示した参加者をもたらします。

さらに、SARS-CoV-2による以前の感染は、用量2（NAAT）でも評価され、最大24か月間評価されています。目的は、有効性の持続性を評価し、無症候性のSARS-CoV-2感染に対する有効性を調査し、血清反応陰性および血清反応陽性の両方の参加者の安全性を確保することです。

サンプルサイズ

フェーズ2/3の場合、治験薬の2回目の投与後の真のVEが60％であると仮定すると、最初に確認されたCOVID-19の病気の合計約164例が、90％の力で真のVE> 30％を高い確率で結論付けることができます。、IAでの有効性のために早期停止を可能にします。これは、グループあたり17,600人の評価可能な参加者、またはプラセボと1：1の比率でランダム化された21,999人のワクチンレシピエントで達成され、プラセボグループの年間1.3％の疾病率の仮定に基づいて、合計サンプルサイズは43,998になります。 6か月以内の最初の主要エンドポイント症例164例のうち、参加者の20％が評価不能であるか、SARS-CoV-2による以前の感染の血清学的証拠があり、さらなる感染の影響を受けない可能性があります。パンデミックの進展に応じて、

ランダム化とブラインド（マスキング）

ワクチングループへの参加者の割り当ては、IRTシステム（IWR）を使用して実行されました。参加者は、有効なワクチンまたはプラセボに1：1でランダム化されました。

試験には、12歳以上の参加者が含まれ、次のように層別化されました：12〜15、16〜55歳、または> 56歳。参加者の最低40％が56年以上の層に登録されることが意図されていました。

研究介入を受け、保管し、調剤し、準備し、そして管理する研究スタッフは盲検化されていなかった。治験責任医師、治験責任医師スタッフ、および参加者を含む他のすべての研究および現場要員は、介入の割り当てを研究することを知らされていなかった。

たとえばDMC活動の盲検化の例外が説明され、許容できることがわかりました。

有効性分析方法

フェーズ2/3の間に、少なくとも62、92、および120の評価可能なCOVID-19症例の発生後に実施されるプロトコルで中間分析が事前に指定されました。この場合、主要評価項目が事後確率で満たされれば、圧倒的な有効性を宣言できます。真のVEが> 30％である確率（つまり、Pr [VE

> 30％|データ]中間分析で> 99.5％、または最終分析で> 98.6％）。各中間分析の成功しきい値は、全体的なタイプIエラーを2.5％で保護するように調整されました。無駄も評価され、最終分析でワクチン有効性を示す予測確率が最初の2つの計画された中間分析のいずれかで5％未満であった場合、利益がないために研究を中止することができました。有効性と無益性の境界は、拘束力のない方法で適用されました。事後確率の計算と信頼区間は、監視時間に合わせて調整されました。主要な有効性エンドポイントのサブグループ分析では、両側95％信頼区間（CI）が計算されました。VEは100％×（1 – IRR）として定義され、ここで、疾病率比（IRR）は、ワクチングループで最初に確認されたCOVID-19の疾病率と、プラセボグループの対応する疾病率との比率として計算されます。VEは、ベータ二項モデルを使用して、BNT162b2の真のVEが> 30％であるという説得力のある証拠（つまり、中間分析で99.5％を超える事後確率または最終分析で98.6％を超える事後確率）がある場合に示されます。予防接種レジメンの前および最中に以前のSARS-CoV-2感染の証拠がない参加者において、確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を表します。用量2後7日前のいずれかの病気の訪問でNAATの結果が陽性または不明であった参加者は、VEの評価に含まれていませんでした。症例は、投与2の7日後から数えられました。VEは、ベータ二項モデルを使用して、BNT162b2の真のVEが> 30％であるという説得力のある証拠（つまり、中間分析で99.5％を超える事後確率または最終分析で98.6％を超える事後確率）がある場合に示されます。予防接種レジメンの前および最中に以前のSARS-CoV-2感染の証拠がない参加者において、確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を表します。用量2後7日前のいずれかの病気の訪問でNAATの結果が陽性または不明であった参加者は、VEの評価に含まれていませんでした。症例は、投与2の7日後から数えられました。VEは、ベータ二項モデルを使用して、BNT162b2の真のVEが> 30％であるという説得力のある証拠（つまり、中間分析で99.5％を超える事後確率または最終分析で98.6％を超える事後確率）がある場合に示されます。予防接種レジメンの前および最中に以前のSARS-CoV-2感染の証拠がない参加者において、確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を表します。用量2後7日前のいずれかの病気の訪問でNAATの結果が陽性または不明であった参加者は、VEの評価に含まれていませんでした。症例は、投与2の7日後から数えられました。ここで、VEは、ワクチン接種前およびワクチン接種中の以前のSARS-CoV-2感染の証拠がない参加者において、確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を表します。用量2後7日前のいずれかの病気の訪問でNAATの結果が陽性または不明であった参加者は、VEの評価に含まれていませんでした。症例は、投与2の7日後から数えられました。ここで、VEは、ワクチン接種前およびワクチン接種中の以前のSARS-CoV-2感染の証拠がない参加者において、確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を表します。用量2後7日前のいずれかの病気の訪問でNAATの結果が陽性または不明であった参加者は、VEの評価に含まれていませんでした。症例は、投与2の7日後から数えられまし

中間分析は、最初の主要な有効性エンドポイントに対してのみ実行されました。中間分析のために分析された他の有効性データは、以下に基づいて、BNT162b2およびプラセボグループのCOVID-19症例数を含む記述統計量で要約されました。

- NAATまたはN-抗原結合アッセイのサブグループステータス（すなわち、年齢、性別、人種、民族性ベースラインSARS-CoV-
- 2ステータス）ごとのベースラインでの以前のSARS-CoV-2感染の証拠1回目と2回目の投与。
-

最初の中間分析では圧倒的な有効性の成功基準が満たされているため、それ以上の正式な中間分析は実施されません。すべてのプロトコルで指定された一次および二次有効性エンドポイントの最終分析は、COVID-19症例の最終数（少なくとも164症例）の発生後に実施されるプロトコルで事前に指定されました。VEのサブグループ分析は、重度のCOVID-19症例のプライマリエンドポイントとセカンダリエンドポイントに対して実行されました。併存疾患リスク評価によって定義されたサブグループの追加の事後分析が実施されました。二次有効性は、一次有効性（セクション2.5.4.1.2.2）と同じ方法で、重度のCOVID-19の症例定義とCOVID-19のCDC基準を使用して分析されました。

統計的手法

有効性の目的を評価するための推定値は、有効性について評価可能な母集団に基づいていました。これらの推定値は、参加者が指示に従って研究スケジュールとプロトコル要件に従うという仮定の設定でのワクチン効果を推定します。さらに、VEはすべての利用可能な有効性集団によっても分析されました。

評価可能な有効性集団には、すべてのワクチン接種をランダム化されたすべての適格なランダム化参加者が含まれ、用量2は事前定義されたウィンドウ内（用量1の19〜42日後）に受け取られ、臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱はありませんでした。または投与2後7日前。これはすべての有効性分析の主要な分析集団でした。それぞれ1回および2回のワクチン接種を完了したすべてのランダム化された参加者を含む、利用可能なすべての有効性集団に基づく追加の分析も実施されました。

2つの主要エンドポイントは階層的にテストされました。主要な二次有効性エンドポイントは、一次エンドポイントが満たされた後、事前に指定された順序で順次評価されました。欠測データは、一次分析または二次分析に帰属しませんでした。欠落している検査データの感度分析は、MNARを仮定した主要エンドポイントに対して実行されました。

VEは次のように推定されました：100×（1 – IRR）、ここでIRRは、7日後からのプラセボグループの対応する病気率に対するアクティブワクチンググループの1000人年のフォローアップあたりの確認されたCOVID19病気の計算された比率です。 2回目の投与。

プライマリエンドポイントとセカンダリエンドポイントにはベイジアンアプローチが使用されました。ベータ事前確率、ベータ（0.700102、
1）、θ=（1-VE）/（2-VE）に使用されました。事前分布はθ= 0.4118（VE = 30%）を中心としていました。θの95%間隔は（0.005、0.964）であり
、VEの対応する以前の95%間隔は（-26.2、0.995）です。ベイジアンアプローチは、VEの点推定には使用されませんでした。最終分析では、VEの事後確率が30%（ "p"）> 98.60%以上の場合に有効性が宣言されました。

フェーズ2/3の間に、少なくとも32、62、92、および120のケースが発生した後、非盲検の統計チームによって4つの中間分析（IA）が実行されるように計画されました。最終的な分析は、164例が観察されたときに実行されました。ただし、94件の中間分析は1回しか実行されませんでした。最終的な分析は170件で実施されました。IAの時点で、最初の主要エンドポイントに関する無益性とVEが評価される予定でした。実行されたIAは
、最終的な分析と同様に成功し、結果はIAと一致していました。

各中間分析の成功しきい値は、全体的なタイプIエラーを保護するために調整されました。
2.5%。提案されたベイズモデルで、30%のワクチン有効性を仮定した中間分析および最終分析でVEが30%（タイプIエラー率）を超えると誤って結論付けるリスクは0.021（片側）です。したがって、プライマリエンドポイントのタイプIのエラー率が制御されます。中間分析は1回だけ実行されましたが、全体的なタイプIエラー（真のVE = 30%の場合の全体的な成功確率）は、最初に提案された成功/無益の境界で0.025に制御されました
。

ベイズ分析は通常、重要な試験で確認の証拠として受け入れられませんが、この研究での影響の大きさは、この懸念を冗長にします。したがって、推論の結論は堅固であると見なされます。

結果

すべてのランダム化された被験者の処分–フェーズ2/3分析のための約38000人の被験者

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (30 μg) (N^a=18904) n^b (%)	Placebo (N^a=18892) n^b (%)	Total (N^a=37796) n^b (%)
Randomized	18904 (100.0)	18892 (100.0)	37796 (100.0)
Not vaccinated	46 (0.2)	43 (0.2)	89 (0.2)
Vaccinated			
Dose 1	18858 (99.8)	18849 (99.8)	37707 (99.8)
Dose 2	18555 (98.2)	18533 (98.1)	37088 (98.1)
Completed 1-month post–Dose 2 visit (vaccination period)	16902 (89.4)	16804 (88.9)	33706 (89.2)
Discontinued from vaccination period but continue in the study	121 (0.6)	111 (0.6)	232 (0.6)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	121 (0.6)	107 (0.6)	228 (0.6)

Discontinued after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	0	4 (0.0)	4 (0.0)
Reason for discontinuation from vaccination period			
No longer meets eligibility criteria	48 (0.3)	81 (0.4)	129 (0.3)
Withdrawal by subject	45 (0.2)	9 (0.0)	54 (0.1)
Adverse event	20 (0.1)	12 (0.1)	32 (0.1)
Pregnancy	4 (0.0)	4 (0.0)	8 (0.0)
Physician decision	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
Lost to follow-up	0	2 (0.0)	2 (0.0)
Medication error without associated adverse event	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Other	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
Withdrawn from the study	180 (1.0)	259 (1.4)	439 (1.2)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	132 (0.7)	164 (0.9)	296 (0.8)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	44 (0.2)	84 (0.4)	128 (0.3)
Withdrawn after 1-month post–Dose 2 visit	4 (0.0)	11 (0.1)	15 (0.0)
Reason for withdrawal from the study			
Withdrawal by subject	84 (0.4)	157 (0.8)	241 (0.6)
Lost to follow-up	80 (0.4)	86 (0.5)	166 (0.4)
Adverse event	8 (0.0)	5 (0.0)	13 (0.0)
Death	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)
Physician decision	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
No longer meets eligibility criteria	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
Medication error without associated adverse event	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Refused further study procedures	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Other	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)

注：1人の被験者は無作為化されましたが、インフォームドコンセントに署名せず、分析母集団には含まれていません注：投与エラーのため、2人の被験者はBNT 162b2（30μg）の追加投与とプラセボの1回投与を受けました

注：HIV陽性の被験者はこの要約に含まれていますが、全体的な研究目的の分析には含まれていません。

a。N =指定されたグループ内のランダム化された被験者の数、またはサンプル全体。この値は、パーセンテージ計算の分母です。

b。n =特定の特性を持つ被験者の数

募集

この研究は進行中であり、参加者はフェーズ3に登録され、評価され続けています。被験者の初回訪問：2020年4月29日

データの締め切り日：

- 2020年8月24日（用量2後1か月までのフェーズ1安全性および免疫原性データ）2020年9月2日（用量2後7日のみのフェーズ2安全
- 性データ）
- 2020年10月6日（最初の6610人の参加者の用量2の1か月後のフェーズ2/3安全性データ、および36,855人の参加者全員の利用可能な安全性データ）
- 2020年11月4日（94例での有効性に関するフェーズ2/3の最初の中間分析）

その結果、44,822人の被験者が登録され、43,386人の被験者が、米国（131センター、33,068被験者）、アルゼンチン（1サイト、5,776被験者）、ブラジル（2サイト、 2,900人）、トルコ（9サイト、342人）、南アフリカ（4サイト、800人）、ドイツ（6サイト、500人）。

調査の実施

この調査では、大幅な変更または修正が行われました。研究のフェーズ1の修正は、用量設定の設計に受け入れられると見なされます。研究のフェーズ3に関するプロトコルの修正は、有効性に関する結論に影響を与えるとは予想されないため、全体的に十分な動機付けがあり、受け入れられます。主な改正により、12歳から15歳までの青年を研究に含めることが許可され、対応する目的が追加されました。さらに、2回目の投与から14日後に発生したCOVID-19症例を含む二次有効性エンドポイントが追加されました。SAPは、プロトコルの修正に合わせて2回修正されました。

ベースラインデータ

全体として、人口統計学的特性は研究グループ間でバランスが取れていました。

人口統計（主要な有効性エンドポイントの母集団）a

	Comirnaty **（N = 18,242）** **n（%）**	**プラセボ** **（N = 18,379）** **n（%）**
セックス		
男性	9318（51.1）	9225（50.2）
女性	8924（48.9）	9154（49.8）
年齢（年）		
平均（SD）	50.6（15.70）	50.4（15.81）
中央値	52.0	52.0
最小、最大	（12、89）	（12、91）
年齢層		
≥12から15年≥16から17年≥16か	46（0.3）	42（0.2）
ら64年≥65から74年≥75年	66（0.4）	68（0.4）
	14,216（77.9）	14,299（77.8）
	3176（17.4）	3226（17.6）
	804（4.4）	812（4.4）
75ー85歳	799（4.4）	807（4.4）
> 85年	5（0.0）	5（0.0）
人種		
白い	15,110（82.8）	15,301（83.3）
黒人またはアフリカ系アメリカ人	1617（8.9）	1617（8.8）
アメリカインディアンまたはアラスカ先住民アジア人	118（0.6）	106（0.6）
	815（4.5）	810（4.4）
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	48（0.3）	29（0.2）
その他b	534（2.9）	516（2.8）
民族性		
ヒスパニックまたはラテンアメリカ人	4886（26.8）	4857（26.4）
ヒスパニックまたはラテンアメリカ人では	13,253（72.7）	13,412（73.0）
ない報告されていない	103（0.6）	110（0.6）
併存症c		
はい	8432（46.2）	8450（46.0）
番号	9810（53.8）	9929（54.0）

a。事前定義されたウィンドウ内でランダム化されたすべてのワクチン接種を受け、臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱がなく、用量2の7日前までにSARS-CoV-2感染の証拠がないすべての適格なランダム化参加者。

b。多民族を含み、報告されていません。

c。 重度のCOVID-19疾患のリスクを高める1つ以上の併存疾患がある参加者の数

- 慢性肺疾患（例、肺気腫および慢性気管支炎、特発性肺線維症、および嚢胞性線維症）または中等度から重度の喘息
- 重大な心臓病（例、心不全、冠状動脈疾患、先天性心疾患、心筋症、肺高血圧症）
- 肥満（ボディマス指数≥30kg/ｍ2）
- 糖尿病（1型、2型または妊娠糖尿病）肝疾患
-
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症（有効性評価には含まれていません）

ベースラインの併存疾患-安全人口38,000人-最終分析時：

表3.ベースラインのチャールソン併存疾患〜フェーズ2/3分析の3800人の被験者–安全性集団

Charlson Comorbidity Index Category	Vaccine Group (as Administered) BNT162b2 (30 μg) (N[a]=18860) n[b] (%)	Placebo (N[a]=18846) n[b] (%)	Total (N[a]=37706) n[b] (%)
Subjects with any Charlson comorbidity	3934 (20.9)	3809 (20.2)	7743 (20.5)
AIDS/HIV	59 (0.3)	62 (0.3)	121 (0.3)
Any Malignancy	733 (3.9)	662 (3.5)	1395 (3.7)
Cerebrovascular Disease	195 (1.0)	166 (0.9)	361 (1.0)
Chronic Pulmonary Disease	1478 (7.8)	1453 (7.7)	2931 (7.8)
Congestive Heart Failure	88 (0.5)	83 (0.4)	171 (0.5)
Dementia	7 (0.0)	11 (0.1)	18 (0.0)
Diabetes With Chronic Complication	99 (0.5)	113 (0.6)	212 (0.6)
Diabetes Without Chronic Complication	1473 (7.8)	1478 (7.8)	2951 (7.8)
Hemiplegia or Paraplegia	13 (0.1)	21 (0.1)	34 (0.1)
Leukemia	12 (0.1)	10 (0.1)	22 (0.1)
Lymphoma	22 (0.1)	32 (0.2)	54 (0.1)
Metastatic Solid Tumor	4 (0.0)	3 (0.0)	7 (0.0)
Mild Liver Disease	125 (0.7)	89 (0.5)	214 (0.6)
Moderate or Severe Liver Disease	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
Myocardial Infarction	194 (1.0)	188 (1.0)	382 (1.0)
Peptic Ulcer Disease	52 (0.3)	71 (0.4)	123 (0.3)
Peripheral Vascular Disease	124 (0.7)	117 (0.6)	241 (0.6)
Renal Disease	123 (0.7)	133 (0.7)	256 (0.7)
Rheumatic Disease	62 (0.3)	56 (0.3)	118 (0.3)

Note: MedDRA (v23.1) coding dictionary applied.
Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects with the specified characteristic. Subjects with multiple occurrences within each category are counted only once. For 'Subjects with any Charlson comorbidity', n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of any Charlson comorbidity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:04) Source Data: admh Table Generation: 17NOV2020 (16:21) (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: ./nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/admh_s002_risk_p3_saf

この研究では、免疫不全の参加者と、COVID-19の臨床的または微生物学的診断を受けた参加者は除外されました。病気として定義される既存の安定した病気の参加者